

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

215

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Victor-Jean DURAND

Né le 15 juin 1916, à Pithiviers (Loiret).

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 1944.

LES MEDICATIONS ANTIHISTAMINIQUES

LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

Président : M. HARVIER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1944

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **DURAND.**

Prénoms : **Victor-Jean**

Date de soutenance : 8 juin 1944.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

DURAND (Victor-Jean). — Les médications antihistaminiques. — Les antihistaminiques de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 62 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

DURAND (Victor-Jean). — Les médications antihistaminiques. — Les antihistaminiques de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 62 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

DURAND (Victor-Jean). — Les médications antihistaminiques. — Les antihistaminiques de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 62 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

DURAND (Victor-Jean). — Les médications antihistaminiques. — Les antihistaminiques de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 62 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Victor-Jean DURAND

Né le 15 Juin 1916, à Pithiviers (Loiret).

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 1944.

LES MEDICATIONS
ANTIHISTAMINIQUES

LES ANTIHISTAMINIQUES
DE SYNTHÈSE

Président : M. HARVIER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1944



DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN BAUDOUIN

ASSEESSEUR LÉON BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
	LEVEUF.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	GOUGEROT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEBRE (R.).
Clinique des maladies des enfants	LEMIERRE.
Clinique des maladies infectieuses	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	GUILLAIN.
Cliniques médicales	N...
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SENEQUE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LOEPER.
Clinique thérapeutique médicale	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	FEY.
Clinique urologique	LIAN.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAMPY.
Histologie	

Hydrologie thérapeutique et climatologie
 Hygiène et clinique de la première enfance
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale et Médecine du Travail
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie et matière médicale
 Physiologie
 Physique médicale
 Technique chirurgicale
 Thérapeutique

MM.

JUSTIN-BESANÇON.
 CATHALA.
 JOANNON.
 DUVOIR.
 BRUMPT (E.).
 PETIT-DUTAILLIS.
 BENARD (Henri).
 CHABROL.
 BAUDOUIN.
 HAZARD.
 BINET, (Léon).
 STROHL.
 MOULONGUET.
 AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*),
 RICHET (*Physiologie*), VERNE, (*Histologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. N...
Anatomie pathologique ..	DELARUE. Mlle GAUTHIER- VILLARS.
Bactériologie ..	BONNET.
Chimie médicale ..	N... AMELINE. FEVRE. FUNCK- BRENTANO.
Chirurgie générale	MENEGAUX. PATEL. SICARD. N... N... N... N...
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	BARIETY. BERNARD (Et.). BOULIN. BROUET. CACHERA. COSTE. DELAY. GARCIN.

	MM.
Médecine générale	DE GENNES. HAGUENAU. LELONG. LENEGRE. MARCHAL. MOLLARET. MOUQUIN. SOULIE.
Médecine légale ..	DESOILLE. DIGONNET.
Obstétrique ...	LACOMME. SUREAU. N...
Ophtalmologie ..	RENARD.
Oto-rhino- laryngologie ..	HALPHEN.
Parasitologie ...	LAVIER.
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale ..	LEMAIRE.
Pharmacologie ..	Mlle J. LEVY. N...
Physiologie	N... N...
Physiologie médicale	DESGREZ (H.).
Thérapeutique ..	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Clinique chirurgicale .	} MM. GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique O. R. L.	MM. HALPHEN.
		Clinique médicale	ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale ...	ECALLE.		

V. — CHARGES DE COURS

Puériculture	MM. LELONG	Stomatologie	MM. DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX- LEBARD.		

Secrétaire de la Faculté	MM. J. MOREL
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef .. A. HAHN.
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE
LE DOCTEUR LÉON COURBON /

A MES PARENTS

*En témoignage de pitié filiale et
d'affection profonde.*

A MA FAMILLE

et en particulier :

A MES ONCLES

LES DOCTEURS PAUL COURBON

Médecin-Chef Honoraire de l'Hôpital Psychiatrique Sainte-Anne

*Qui a guidé mes études médica-
les.*

ET RENÉ DURAND

A MES AMIS

A. MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Professeur de la chaire de clinique médicale de l'Hôpital Cochin,
Officier de la Légion d'honneur.

*Que nous remercions profondé-
ment de l'honneur qu'il nous fait
en acceptant la présidence de cette
thèse et auquel nous adressons nos
sentiments de respectueuse défé-
rence.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO (*in memoriam*).

(Hôtel-Dieu, 1934-1935).

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT (*in memoriam*).

(Broussais, 1935).

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE.

(Enfants-Malades, 1935-1936).

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER.

(Necker, 1936).

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO.

(Hôtel-Dieu, 1936-1937).

MONSIEUR LE DOCTEUR ESCALIER.

(Pitié 1937-1938).

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROUZON (*in memoriam*).

(Salpêtrière, 1938).

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-VALENSI.

(Salpêtrière 1938-1939).

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE.

(Pitié, 1939).

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES
DE LA SEINE

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOUTASSUT (1940-1941)

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOUVET (1941-1943)

A MONSIEUR LE DOCTEUR MEUNAN (1943-1944)

*Qui tous ont montré à mon égard
la plus compréhensive sympathie.*

*Qu'ils trouvent ici mes remercie-
ments et l'expression de ma recon-
naissance.*

HISTORIQUE

En 1907, WINDAM et VOGT préparaient par synthèse la B. imidazol-étylamine. Ce n'est qu'après 1931 que les recherches physiologiques sur cette substance prirent un aspect coordonné et devinrent particulièrement fructueuses. En 1910-11, DALE et LAIDLLOW avaient fait une étude remarquable au point de vue physiologique sur ce corps. Ils lui attribuèrent hypothétiquement un rôle primordial dans le choc anaphylactique. Leur travail n'éveilla guère d'écho. En 1924, LEWIS, GRANT et THOMAS étudiant les réactions cutanées à divers excitants remarquèrent la similitude de ces réactions et de celles provoquées par l'injection intradermique de l'histamine. Cette similitude était si grande qu'ils attribuèrent la réaction à la libération tissulaire de substances du type histamique sous l'effet de l'irritation.

En 1931, BERT et MAC HENRY firent une revue générale de tous les travaux suscités par l'histamine et apportèrent à la question une contribution très importante. La minutieuse et abondante analyse qu'ils firent des publications touchant l'histamine en montrant les lacunes, les discordances, les faits acquis commandait de nouvelles recherches. Ensuite, ces auteurs eurent la chance de constater que certains tissus, tel le poumon de bœuf, hâché et mis à l'étuve à 38° avec de l'histamine avait la propriété de détruire l'histamine grâce à une substance thermolabile qu'ils nommèrent histaminase.

Dès lors, les recherches physiopathologiques sur l'histamine et les publications se sont succédées très nombreuses. La suite ininterrompue des travaux accomplis rappelle celle qui a succédé à la communication de DOMAGK en 1935.

Aujourd'hui l'histamine est incriminée dans un grand nombre d'anomalies et de troubles : intoxication générale des brûlures, de l'obstruction intestinale; états allergiques : au chaud, au froid, au pollen, à certaines vapeurs irritantes, aux albumines hétérogènes; anaphylaxie, etc... sans qu'on sache nettement dans tous les cas si la présence de l'histamine est la cause ou la conséquence des troubles constatés, la première hypothèse paraissant la plus probable.

L'histamine, agent responsable semble-t-il de tant de troubles pénibles ou même mortels, devait donc être neutralisée.

Des moyens variés furent mis en œuvre : tachyphylaxie à l'histamine, vaccination contre les poussées histaminiques, saturation de l'organisme en acide ascorbique — antihistaminiques non spécifiques et spécifiques.

Ces derniers sont d'acquisition récente puisque c'est en 1937 que BOVET et Anne-Marie STAUB attirèrent l'attention sur ces corps. Ce sont les plus intéressants. C'est à eux surtout que nous consacrons cette étude, leur utilisation thérapeutique commençant en effet à s'étendre.

LA PROTECTION CONTRE L'HISTAMINE

Les moyens employés ont été nombreux et d'efficacité variable. Nous verrons successivement : la tachyphylaxie à l'histamine, la vaccination à l'histamine, la saturation de l'organisme en acide ascorbique, l'histaminase, l'emploi de l'atropine, du cardiazol, de la caféine, du nitrite d'amyle, de l'éphédrine, de l'yohimbine, des amines, de l'alcool, des sels biliaires, de la sérum albumine. Cela nous conduira à examiner en détails la question plus récente des antihistaminiques spécifiques.

I. — LA TACHYPHYLAXIE A L'HISTAMINE :

1°) EICHLER, KILIAN et KARADY ont découvert la tachyphylaxie à l'histamine. En injectant pendant plusieurs jours de suite à des animaux de très faibles doses d'histamine, ils n'obtiennent pas de choc histaminique par injection d'une forte dose. Mais la protection contre le choc ainsi obtenue n'est que temporaire.

2°) ALECHINSKY obtient de son côté une tachyphylaxie à l'histamine en appliquant des douches filiformes : par ce très léger traumatisme, il obtient la libération de petites quantités d'histamine tissulaire. Le résultat est le même que si l'on pratiquait des injections de microdoses.

II. — LA VACCINATION A L'HISTAMINE .:

D'autres auteurs ont essayé de vacciner leurs malades au moyen d'injections intradermiques d'histamine

contre diverses affections telles que les migraines, l'asthme, l'urticaire, l'eczéma, l'œdème de QUINCKE, qui répondraient à des décharges d'histamine.

1°) PATOW et FRIEDLANDER qui ont réalisé cette vaccination semblent en avoir obtenu de bons résultats dans la migraine.

2°) FIESSINGER et GAJDOS ont observé des effets satisfaisants dans l'urticaire et dans l'œdème de QUINCKE.

3) RAMIREZ et GEORGES par cette thérapeutique ont guéri des asthmes.

4) FOSHAY, LEE et HAGEBUSCH ont amélioré notablement les œdèmes de la maladie sérique et guéri des arthralgies de même origine.

5) CONDRUYER rapporte dans sa thèse (1942) les bons résultats obtenus dans 80 % des cas d'arthralgies, d'érythème, de prurit au cours des accidents sériques. Il emploie des injections intradermiques en d'assez nombreux points de 1 centimètre cube de bichlorhydrate d'histamine en solution à 1 p. 2.000.

III. — LA SATURATION DE L'ORGANISME EN ACIDE ASCORBIQUE.

1°) HOCHWALD a constaté que l'acide ascorbique à fortes doses empêche le choc anaphylactique chez le lapin, le chien, le cobaye. Il agirait en empêchant l'histamine de se former.

Pour obtenir un résultat chez l'homme, il est nécessaire d'avoir recours à des doses élevées et renouvelées : 0 gr. 50 toutes les deux heures. L'acide ascorbique disparaît en effet rapidement.

2°) PARROT et LEVILLAIN d'après UNGAR, confirment l'hypothèse de HOCHWALD : l'acide ascorbique serait actif en empêchant la libération d'histamine.

IV. — L'HISTAMINASE :

1°) En 1913, OEHME observe que le lapin résistait à une injection intraveineuse d'histamine vingt fois plus forte, si l'injection était poussée extrêmement lentement au lieu d'être faite rapidement. Il pensa que l'histamine introduite dans le torrent circulatoire se trouvait : soit neutralisée par un processus chimique exigeant un certain temps pour se développer, soit excrétée au niveau du rein, au fur et à mesure de l'injection, si celle-ci est très lente. Il pensa enfin que, pour se produire, l'action histaminique exigeait un certain taux d'histamine dans le sang, taux impossible à atteindre dans le cas d'une injection lente.

Or, au cours de l'injection intraveineuse d'histamine OEHME ne constata pas d'émission d'urine. D'autre part, les urines secrétées par cathétérisme ne présentaient aucune modification et ne renfermaient pas d'histamine.

En fait donc, le sang avait la propriété de détruire rapidement l'histamine dans les conditions normales. Une constatation fort intéressante fut faite : quand on injectait à un autre animal, le sang de l'animal qui avait reçu une injection intraveineuse lente d'histamine aucun phénomène anormal n'était observé et l'examen du sang pratiqué par la méthode de l'utérus de cobaye isolé suivant le procédé de STARLING, ne montrait aucune augmentation de son action. Donc l'histamine injectée au premier animal avait été détruite.

2°) GUGGENHEIM et LOEFFLER, en 1916, purent confirmer les observations de OEHME. Un lapin peut recevoir 50 milligrammes d'histamine sans trouble, si l'injection intraveineuse est faite avec une grande lenteur. Après l'injection, l'urine ne permet pas de déceler de traces d'histamine.

3°) PER OS, KOESSLER et HANKE (1918) purent admi-

nistrer, sans provoquer de manifestations anormales, 100 milligrammes d'histamine à des cobayes, animaux remarquablement sensibles à l'action de l'histamine. L'introduction de ce produit était faite soit par une sonde, soit en capsules. Une série de dosages effectués 2 heures après l'ingestion de 100 milligrammes d'histamine permettait à KOESSLU et HANKE de retrouver :

26,8 mgr dans le contenu intestinal,

4,7 mgr dans la paroi intestinale ;

4,5 mgr dans le foie.

Les deux auteurs concluaient de ces résultats que 73,2 mgr d'histamine disparaissaient dans l'intestin. Une très petite partie seulement des 100 mgr ingérés parvenait dans la circulation, la presque totalité étant inactivée au cours de la traversée de l'épithélium intestinal. Une dose de 0 mgr 50 injectée par voie intraveineuse était suffisante pour tuer un cobaye témoin.

4°) En 1915, déjà, ENSTIS avait constaté que du foie de buse, placé à l'étuve faisait disparaître l'histamine mise en sa présence. A 38°, en 24 heures 10 grammes de pulpe hépatique faisaient inactiver 10 milligrammes d'histamine.

5°) De même, BEST, en 1929, observa que du poumon de bœuf hâché, maintenu en suspension saline, à la température de 37° rendait inactive l'histamine.

6°) BEST et MAC HENRY, en 1930, étudièrent les qualités respectives des différents tissus au point de vue de leur pouvoir d'inhibition sur l'histamine. Le tissu rénal et la muqueuse intestinale se montrèrent les plus efficaces. Leur pouvoir serait dû à une substance thermolabile que ces auteurs appelèrent histaminase.

7°) Perfusés dans des conditions physiologiques, suivant la méthode de STARLING, les organes possèdent également le pouvoir de rendre inactive l'histamine.

GUGGENHEIM et LOEFFLER trouvèrent que le foie perfusé pouvait faire disparaître 10 milligrammes d'histamine.

8°) STEGGERDA, ESSEX et MANN ont mesuré le degré d'inactivation de l'histamine par les effets d'échantillons successifs du sang perfusant sur la pression sanguine du chien. La chute de la pression sanguine déterminée par le sang de perfusion est de plus en plus faible au fur et à mesure que la perfusion se prolonge, les résultats sont d'ailleurs variables suivant les organes perfusés : la chute de la pression est nulle au bout de 50 minutes pour le rein, de 1 heure 40 pour la préparation cœur-poumons, d'un peu plus d'une heure pour l'intestin, quand la dose d'histamine introduite dans le liquide perfusant est de 25 milligrammes.

9°) FELDBERG en 1932-1933 observa l'apparition dans le liquide perfusant les poumons isolés de cobaye sensibilisé d'une substance ayant les propriétés de l'histamine au moment du choc anaphylactique provoqué par l'injection de l'antigène.

10°) Un peu plus tard DALY et SCHIELD eurent l'idée de soumettre ces « liquides de choc » à l'action de l'histamine. Ils observèrent que, en 36 heures, l'histaminase les inactivait, de même qu'elle inactivait une solution d'histamine à 1 p. 3.000.000, comme permettait de l'apprécier l'absence de contractions de l'intestin de cobaye par application de ces produits.

11°) UNGER et PAROT, SCHWARZ ont observé qu'après une saignée, l'histamine est plus rapidement inactivée par le sang qu'avant la saignée. Ils attribuèrent ce fait à une augmentation de la richesse du sang en histaminase. Ils appliquent cette hypothèse au cas de l'œdème aigu du poumon. Pour eux, l'action de la saignée dans ce cas est de neutraliser, d'inhiber l'excès d'histamine sanguine accompagnant la crise, par une augmentation de l'histaminasémie.

12°) Ainsi, l'idée de s'opposer à l'hypohistaminémie par l'emploi de l'histaminase a peu à peu gagné du terrain. De nombreux essais ont été faits avec certains succès, notamment par des auteurs anglo-saxons : ROTH et HORTHON (1937), ROTH et RYNEARSON (1939), FOSKAY et HAGEBUSCH (1939), BAKER (1940), MILLA et PINESS (1940), KENEY (1940). Ces différents auteurs se sont surtout attaqués aux syndromes allergiques : fièvre des foin, asthme, urticaire, maladie sérique, allergie au froid, à l'insuline, etc...

13°) En France, UNGAR et BOLGERT ont constaté que l'injection intracardiaque de 2 unités d'histaminase l'unité étant la quantité du produit capable de rendre inactif un milligramme de chlorhydrate d'histamine, en 24 heures, à l'étuve à 37°) à des cobayes de 200 à 300 grammes empêche les lésions pulmonaires d'apparaître sous l'effet d'inhalations de vapeurs irritantes. Tandis que des témoins soumis à ces inhalations présentent une augmentation de l'histaminémie et des lésions pulmonaires mortelles, les cobayes traités préalablement par l'histaminase n'accusent aucune augmentation du taux de l'histamine sanguine et survivent sans présenter de troubles.

V. — L'ATROPINE :

1°) Dès 1910, DALE et LAIDLAW en cherchant à réduire le choc histaminique constatèrent l'action efficace de l'atropine.

2°) LA BARRE en 1926 confirma les constatations de DALE et LAIDLAW. L'atropine se comporte comme un antagoniste omnivalent vis-à-vis de l'histamine. Elle ne s'oppose pas seulement à elle au cours du choc, mais aussi au cours de plusieurs réactions histaminiques.

3°) KESTON et ses élèves en 1920, LEE et KINN en 1937 ont établi que l'atropine peut empêcher l'action

hypersécrétrice des faibles doses d'histamine sur les glandes gastriques. Mais, elle est incapable d'empêcher l'action sur ces mêmes glandes produite par de fortes doses d'histamine.

3°) DALE et LAIDLOW en 1912 ont montré que l'atropine inhibe la sécrétion pancréatique déclenchée par l'histamine. En 1929, MOLINARI et TOSATTI confirment ces faits et précisent qu'après ligature du pylore l'antagonisme atropine-histamine est total.

4°) VANYSCK, en 1914, constate que de fortes doses d'atropine s'opposent aux effets de l'histamine sur les fibres lisses de l'intestin. FELDBERG en 1933 obtient des résultats analogues sur l'intestin isolé et l'utérus isolé de cobaye.

5°) DALE et LAIDLOW ont encore montré les premiers que l'atropine s'opposait à l'action de l'histamine sur les bronches du cobaye, spécialement sensibles cependant.

BACH et PICK, KOESSLER et LEWIS ont confirmé ces faits. Ils ont de plus noté que l'action de l'atropine était plus forte sur les bronches perfusées que sur l'animal vivant.

D'autre part, comme PAL l'avait d'ailleurs montré dès 1912, l'atropine est capable de faire céder la contraction pulmonaire provoquée par l'histamine même si cette contraction est assez intense pour résister à la distension de la respiration artificielle.

6°) Mlle STAUB enfin, en 1939, étudiant de façon précise l'antagonisme atropine-histamine trouve qu'il faut 5 milligrammes d'atropine par kilogramme de poids d'animal pour protéger le cobaye contre une dose minima mortelle d'histamine.

VI. — L'ADRÉNALINE :

1°) En 1917, SOLLMANN et PILCHER constatent que

l'adrénaline fait disparaître l'érythème réflexe ou tache rouge périphérique provoquée par l'injection intradermique d'histamine. LAWSON en 1928 confirme ce fait.

On sait, en effet, depuis LEWIS et GRANT que l'injection intradermique d'histamine provoque au point même de l'injection une coloration rouge foncée apparaissant presque instantanément, en vingt secondes environ : c'est la rougeur locale. Puis, quelques secondes plus tard, apparaît une rougeur périphérique : l'érythème réflexe, plus diffus. Enfin se forme une papule blanche qui remplace la rougeur locale. L'ensemble constitue la triade de LEWIS.

2°) Comme l'ont montré, entre autres, MOGENA et FERNANDEZ, l'adrénaline injectée dans la peau en même temps que l'histamine prévient la triple réaction de LEWIS, qui ne se produit pas.

3°) L'antagonisme de l'adrénaline et de l'histamine sur les vaisseaux hépatiques a été observé par DALE, BAUER et RICHARDS.

4°) HASHIMOTO, en 1925, avait signalé les actions opposées de l'adrénaline et de l'histamine sur les artères coronaires.

5°) En 1924, FUJI étudie les effets des deux corps sur la pression artérielle. Il opère sur le lapin et constate, qu'après ligature des veines surrénales, l'histamine a un effet hypertenseur. Une injection lente d'adrénaline est capable d'inverser cette hypertension. Ces faits ne sont pas absolument établis. FELDBERG, en effet, en 1930, n'a pas pu mettre en évidence l'inversion de l'hypertension histaminique par une injection d'adrénaline, en expérimentant sur le lapin anesthésié à l'éther.

6°) L'adrénaline relâche le muscle utérin contracté par l'histamine (SUGIMOTO 1913).

7°) UNGAR, PARROT et BOVET, en 1937, ont observé que l'effet inhibiteur de l'adrénaline sur l'intestin isolé

de cobaye commence pour une concentration en adrénaline de 1 p. 100.000.000 et que l'action de 1 gamma d'histamine est complètement inhibée quand la concentration en adrénaline atteint 1 p. 1.000.000 ou 1 p. 100.000.

VII. — L'INDOLÉTHYLAMINE :

GUGGENHEIM et LOEFFLER ont rapporté en 1916 que l'histamine administrée après l'indoléthylamine ne provoquait plus la contraction des fibres lisses intestinales.

VIII. — LE GAZ CARBONIQUE :

Sur une préparation d'intestin grêle de cobaye faite selon la technique de DALE, RESCHARD en 1938 n'obtient aucune contraction des fibres lisses intestinales quand il fait barboter l'anhydride carbonique dans le bain. GARAU qu'UNGAR cite dans sa thèse, observe le même fait.

IX. LE CARDIAZOL :

SZAKALL (1930) observe une action antagoniste du cardiazol et de l'histamine sur le cœur et les artères coronaires, aussi bien chez le lapin que chez le cobaye. Le cardiazol se montrerait également capable de faire céder le spasme bronchique intense provoqué par l'histamine.

X. — LA CAFÉINE :

PAL rapporte (1912) que la caféine réalise le relâchement des bronches contractées préalablement par l'histamine. La caféine doit être administrée par voie intraveineuse.

XI. — LE NITRITE D'AMYLE :

D'après DICKER (1928), le nitrite d'Amyle aurait la propriété de s'opposer à la vaso-constriction rénale provoquée par l'histamine.

XII. — L'EPHÉDRINE :

Elle s'oppose à l'action de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye pour une concentration de 1 p. 1.000 à la concentration de 1 p. 100.000, elle renforcerait au contraire légèrement l'action de l'histamine sur ce test (UNGAR, PARROT et BOVET 1937).

XIII. — L'YOHIMBINE :

A la concentration de 1 p. 10.000 à 1 p. 1.000, elle inhibe la contraction des fibres lisses de l'intestin isolé de cobaye soumis à l'action de l'histamine (UNGAR-PARROT et BOVET 1937).

XIV. — LES AMINES BIOLOGIQUES :

Certaines amines biologiques comme l'histidine, la guanidine, la cystéine, l'arginine ont été reconnues comme des antagonistes de l'histamine par ELDBACHER, YUCKER et BAUR (1937).

XV. — L'ALCOOL :

Ce corps aux doses de 100 milligrammes et de 1 gramme pour 100 cm³ inhibe aussi l'action de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye, d'après les recherches de GUILLOT et ONY SIAM (1937). Mais avec de telles doses, l'inhibition de la cinétique intestinale persiste même après le lavage et des doses plus faibles ne s'opposent pas à la contraction intestinale par l'histamine.

XVI. — LES SELS BILAIRES :

Suivant EMMELIN, les acides biliaires auraient le même effet protecteur contre l'histamine (1943).

XVII. — LA SÉRUM ALBUMINE :

CHIRAY, JUSTIN BESANÇON et MASCHAS (1943) après avoir déclenché un choc histaminique intense chez le

chien rétablissent la fluidité sanguine et le taux normal de la protidémie par l'injection intraveineuse lente (5 à 10 minutes) d'une solution à 5 % ou 10 % de sérum-albumine à raison de 1 centigramme par kilogramme de chien. L'injection doit être pratiquée de 1 à 10 minutes après l'injection de la dose totale d'histamine pour que la protection soit certaine. Si, au contraire, l'injection de sérum-albumine est plus tardive, le choc existe mais atténué seulement très légèrement ou à peine retardé. Il se montre mortel dans tous les cas. Si l'injection de sérum-albumine est précoce, tous les animaux survivent.

CONCLUSIONS :

A l'issue de cette longue énumération des différentes substances qui s'opposent à l'histamine, nous pouvons conclure que, d'une manière générale ces antagonistes de l'histamine se comportent comme l'adrénaline et qu'aucun, à l'exception de l'atropine, ne s'oppose à l'ensemble des réactions histaminiques.

Il restait donc beaucoup à faire, la solution n'était pas trouvée quand, en 1937, BOVET et Anne-Marie STAUB entreprirent une étude systématique de différents produits, chimiquement définis au point de vue de leur comportement à l'égard de l'histamine.

Ils expérimentèrent sur les quinoxyéthylamines, les naphtoxyéthylamines, les dioxanes, enfin les phénoxyéthylamines. C'est dans ce dernier groupe de corps qu'ils découvrirent des composés dont l'activité antihistaminique se révéla remarquablement spécifique.

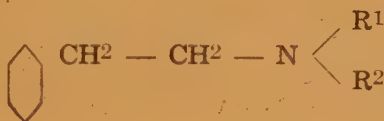
L'étude de ces dérivés s'est poursuivie régulièrement depuis 1937. Elle a permis après de très nombreux essais sur des animaux de laboratoire de proposer à la thérapeutique humaine quelques produits à l'activité remarquable. C'est eux que nous allons étudier maintenant.

LES ANTIHISTAMINIQUES SPÉCIFIQUES

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

La charpente des phénoxyéthylamines est du type suivant :



Mlle STAUB remarqua que des modifications très minimes apportées à l'édifice moléculaire changeaient non seulement l'intensité d'une action physiologique donnée, mais encore les caractéristiques de cette action. Une substance antagoniste devenait ou indifférente ou même synergique quand on introduisait un pont oxygéné entre le noyau benzénique et la chaîne latérale, quand on changeait les radicaux fixés sur l'amine, quand on déplaçait dans la molécule une fraction phénolique, etc...

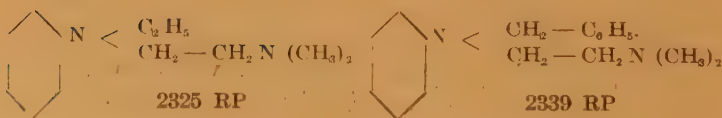
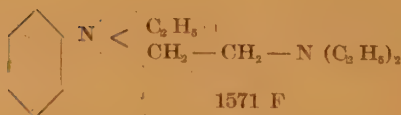
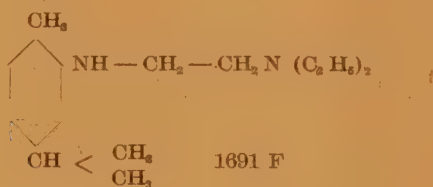
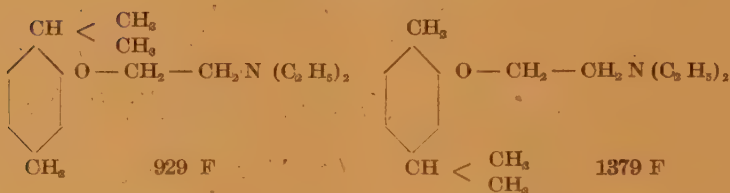
Il est permis de rapprocher ces faits de ceux observés pour les hormones sexuelles synthétiques. Des modifications minimes de l'édifice moléculaire d'une hormone ou d'une substance hormonomimétique très active peuvent diminuer son activité ou même la faire

disparaître. DEANESLY et PARKA ont rapporté de tels exemples.

Anne-Marie STAUB pour apprécier l'activité antihistaminique des phénoxyéthylamines utilisait la portion terminale de l'intestin grêle de cobaye. Celui-ci était tué par section des carotides, puis la partie juxta-cœcale de l'iléon était plongée dans 100 cm³ de bain de Tyrode Webster, aéré et maintenu à 38°.

Sur cette préparation, 1 gamma d'histamine provoque toujours quand on l'ajoute au bain une contraction intestinale. Celle-ci devient très forte quand on ajoute 10 gammas.

LES ANTI-HISTAMINIQUES



La technique employée pour étudier l'action des antihistaminiques consiste à ajouter au bain, après lavage de l'intestin, 1 cm³ de la solution du produit dont on veut déterminer l'activité antihistaminique, puis une quantité constante d'histamine : 10 gammas. Si la contraction histaminique de l'intestin est diminuée, on vérifie après lavage que la sensibilité de l'intestin n'a pas varié. S'il en est bien ainsi, il ne reste plus qu'à augmenter progressivement la concentration du produit testé pour évaluer avec précision, sa capacité antihistaminique.

I. — ACTIVITÉ DU 929 F.

1^o) *Sur la musculature intestinale du cobaye.* — En employant cette technique, on trouve que la (2) isopropyl (5) méthylphénoxyéthyl-diéthylamine ou 929 F., à raison de 1 cm³ d'une solution à 1 p. 10.000 soit 0 mgr. 1, supprime l'action provoquée sur la musculature intestinale de la préparation vue plus haut (intestin isolé de cobaye) par 10 grammes d'histamine.

2^o) *Sur le choc histaminique du cobaye.* — Anne-Marie STAUB a également étudié le pouvoir antihistaminique du 929 F. sur un autre test : le choc histaminique du cobaye. Cet animal est en effet particulièrement sensible à l'histamine, puisque 1/10^e de milligramme en injection intraveineuse suffit pour tuer un cobaye de 230 à 300 grammes d'après LESCHKE (1919) et SCHMIDT et STAKELIN (1929).

DALE et LAIDLAW en 1910-1911 avait déjà observé que la dose de 0 mgr. 50 pour des cobayes de 800 à 1.000 grammes est toujours mortelle avec bonds, convulsions, arrêt respiratoire, hypothermie, coma. La mort survenant en 3 à 4 minutes.

a) L'injection sous-cutanée de 40 milligrammes de 929 F. par kilogramme, effectuée 20 minutes avant l'in-

jection intraveineuse d'histamine n'empêche pas, en général, les cobayes de faire un choc histaminique parfois très violent. Mais, peu à peu, la respiration reprend un rythme normal dans 80 % des cas. Or, dans tous les cas, la survie ne pouvait être attribuée à une hyposensibilité de l'animal à l'histamine car l'injection, faite 8 jours plus tard, de 0 mgr 50 d'histamine par kilogramme a provoqué la mort de tous les survivants.

b) L'injection intraveineuse dans la jugulaire d'une solution à 1 % de 929 F. à la dose de 5 milligrammes par kilogramme de cobaye protège cet animal contre une dose minima mortelle d'histamine injectée dans la veine 5 minutes plus tard.

Sur 9 cobayes en expérience, la même injection en protège 7 contre 2 doses minima mortelle d'histamine, mais elle ne les protège pas contre 3 doses minima mortelles.

Cette recherche a permis à Mlle STAUB d'observer que de faibles doses, non mortelles d'histamine ne désensibilisent pas vis-à-vis des doses mortelles. Les cobayes qui ont reçu du 929 F. résistent à 2 doses minima mortelles qu'elles aient été précédées ou non d'une plus faible dose d'histamine.

D'autre part, les effets toxiques ne s'additionnent pas. Un cobaye qui a reçu du 929 F. succombe à 3 doses minima mortelles qu'elles aient été précédées ou non de doses plus faibles.

II. — ACTIVITÉ DU 1379 F.

L'isomère du 929 F ou (2) méthyl (5) isopropylphénoxyéthyl-diéthylamine ou 1379 F. a les mêmes effets sur le cobaye.

III. — ACTIVITÉ DU 1571 F.

Le (N) phényl (N) éthyl (N) diéthyléthylènediamine ou 1571 F. est encore plus actif que les 929 F. et 1379

F. contre le choc histaminique du cobaye. Il protège contre 3 ou même 4 doses minima mortelles d'histamine quand on l'administre à la dose de 5 milligrammes en injections intraveineuses. Par voie sous-cutanée également, le 1571 F. se montre plus efficace que les deux corps précédents.

IV. — ACTIVITÉ DU 1691 F.

Le /N (5) /isopropyl (2) méthylphényl (N) diéthyléthylénediamine ou 1691 F. a une activité antihistaminique identique à celle du 929 F. et de son isomère.

V. — INCONVÉNIENTS. — ACCIDENTS.

La dose minima mortelle de ces différents produits est assez élevée, mais la quantité qui éveille l'intolérance est faible aussi bien d'ailleurs chez l'homme que chez la souris ou le chien.

L'ingestion de 1 mgr. 50 est suivie une heure et demie plus tard de : courbature, dyspnée, hyperesthésie, polyurie, hypotension. Des doses plus fortes provoquent des vomissements, des myalgies et de la céphalée (HENRY).

JOLTRAIN a rapporté l'observation d'un sujet particulièrement sensible qui, après l'ingestion de 1 milligramme 50 étouffait et ne pouvait ni parler, ni se tenir debout pendant 3 heures.

Il n'est donc pas possible d'introduire ces quatre corps en thérapeutique. Il restait donc à découvrir des corps à la fois plus actifs et mieux tolérés par l'organisme.

VI. — LES NOUVEAUX ANTIHISTAMINIQUES : 2325 RP. 2339 RD.

HALPERN, en 1942, a fait connaître qu'il avait étudié 24 substances appartenant à la série des phényl-poly-

méthylènesdiamines substituées et recherché leur pouvoir antihistaminique.

1°) *Etude de l'action sur la contraction de l'intestin isolé.*

Cet auteur provoque une contraction durable de l'intestin grêle isolé de cobaye par addition au bain d'une forte dose d'histamine (2 à 5 pour 10.000.000), puis il cherche la dose de l'antihistaminique qui, ajoutée ultérieurement, amène le relâchement de l'intestin de 90 à 100 %. Après lavage de la préparation et retour de l'intestin à son état initial, il recommence.

Par l'emploi de cette technique, HALPERN a pu observer que le chlorhydrate de déméthylaminoéthyléthylaniline au 2325 RP. permet d'obtenir un relâchement de 100 % à la dose de 1 gr. 5. Pour obtenir un relâchement identique en utilisant le 1571 F. il faut 15 grammes.

Quant au 2339 RP. ou chlorhydrate de diméthylaminoéthyl-benzylaniline, il est encore beaucoup plus efficace que le 2325 R.P. Il suffit en effet de 0 gr. 10 pour provoquer le relâchement de l'intestin isolé contracté par l'histamine.

Le mode d'action du 2325 RP et du 2339 RP n'est pas d'ailleurs celui de spasmolytiques. Ces deux composés ne font céder la contraction intestinale provoquée par le chlorure de baryum ou le chlorhydrate d'acétylcholine qu'à doses très fortes. Au contraire, une dose minime de 2325 RP ou de 2339 RP est suffisante pour lever la contracture intestinale due à l'histamine. Leur action est donc essentiellement antihistaminique.

2) *Etude de l'action sur le bronchospasme histaminique.*

HALPERN a pris comme autre test de l'activité des deux composés le spasme bronchique provoqué par l'histamine.

Il déclenche le bronchospasme chez le cobaye par inhalation d'aérosols d'histamine et étudie l'effet préventif du 2325 et du 2339 RP sur ce phénomène, en utilisant différentes voies d'introduction. Les animaux soumis aux aérosols d'histamine accusent dès la première minute d'inhalation une dyspnée avec bradypnée, tirage, toux s'accroissant rapidement. Puis la cyanose s'installe, l'animal perd l'équilibre, la respiration s'arrête, le coma survient.

Si on soustrait le cobaye à l'atmosphère d'histamine, on voit la respiration reprendre, mais convulsive, saccadée, irrégulière pendant un certain temps, ne retrouvant qu'assez lentement les caractères et un rythme normaux. Un cobaye sensible convenant aux recherches expérimentales sur les antihistaminiques ne doit pas résister plus de 4 minutes aux aérosols d'histamine.

La sensibilité de l'animal ayant été établie, on peut :

— a) soit lui faire inhaler des mélanges en proportions variées d'histamine et d'antihistaminiques et noter pour quelle concentration en corps antihistaminiques, le cobaye ne trahit aucun trouble.

— b) soit lui administrer per os ou par voie parentérale la substance antihistaminique préventivement et soumettre ensuite le cobaye à l'aérosol d'histamine.

Un cobaye qui peut résister 10 minutes sans signes dyspnéiques graves est considéré comme protégé.

Le 1571 F. à la dose de 20 milligrammes par kilogramme de cobaye assure une protection totale contre les aérosols d'histamine pendant environ une heure.

Le 2325 RP à la dose de 5 milligrammes par kilogramme protège rapidement le cobaye contre l'asthme histaminique. La protection se montre déjà excellente 5 minutes après l'injection. Elle passe par un maximum une demi-heure plus tard, et disparaît en 2 heures. Le 2339 RP est encore 5 fois plus actif que le corps pré-

cèdent. La dose de 1 milligramme par kilogramme est déjà très efficace contre les aérosols d'histamine.

Pour parvenir à un résultat analogue, mais avec une protection de beaucoup plus courte durée, il faudrait utiliser une dose très élevée d'atropine (25 milligrammes par kilog.), l'éphédrine enfin, même à la dose considérable de 50 milligrammes par kgr. n'a aucun effet protecteur contre l'asthme histaminique.

L'administration des antihistaminiques per os exige pour être active des doses 10 fois plus fortes qu'en injection sous-cutanée. Le pouvoir protecteur se manifeste dès la cinquantième minute et dure de 6 à 8 heures pour le 2339 RP.

D'autre part, alors que l'atropine s'oppose au bronchospasme acétylcholine à dose faible (0 mgr. 025 par kgr.), elle se montre très peu efficace contre le bronchospasme histaminique, comme nous venons de le voir. Par contre, le 2339 RP, très actif contre le spasme bronchique d'origine histaminique, est sans effet, même à dose forte (50 mgr. par kgr.) sur le bronchospasme acétylcholinique. Le 2339 RP est donc bien un antihistaminique. Quant à l'adrénaline, elle fait céder le bronchospasme acétylcholinique à une dose 25 fois moindre que le 2325 RP et 5 fois moindre que le 2339 RP.

3) *Etude de l'action sur le choc histaminique du cobaye.*

La puissance inhibitrice du 2325 RP et du 2339 RP sur l'histamine est encore plus nette si on prend comme test le choc histaminique du cobaye.

Le 2339 RP a permis à HALPERN (1942) d'obtenir la survie de cobayes ayant reçu 40 doses mortelles d'histamine. 60 doses minima mortelles n'ont pas entraîné la mort chez 2 cobayes sur 3 ayant reçu préventivement du 2339 RP.

Une dose de 2325 RP de 0 mgr. 1 à 0 mgr. 5 protège déjà le cobaye contre 1 à 2 doses minima mortelles.

Depuis le travail initial de Anne-Marie STAUB, un grand pas a donc été fait vers l'utilisation pratique en thérapeutique journalière de substances capables de s'opposer à l'histamine. On ne connaît actuellement aucun corps susceptible de protéger le cobaye contre plusieurs dizaines de doses mortelles d'histamine, si ce n'est le 2325 RP et le 2339 RP.

4) *Etude de l'action sur le choc anaphylactique au sérum de bœuf.*

HALPERN a montré le pouvoir inhibiteur exercé tant par le 2325 RP que par le 2339 RP sur le choc anaphylactique déclenché par le sérum de bœuf (1942).

5) *Etude de l'action sur le choc anaphylactique du sérum de cheval.*

En utilisant comme animal d'expérience le lapin, PASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC et HOLTZER (1943) ont établi le rôle protecteur du 929 F sur le choc anaphylactique provoqué par le sérum de cheval (ROUSSET).

RACOUCHOT et LENEMAN ont fait des essais avec le 2339 RP. Après absorption préalable de 2339 RP, ils observèrent dans plusieurs cas la disparition de l'intra-dermoréaction au sérum de cheval.

6) *Différences d'action des premiers antihistaminiques et du 2339 RP.*

PARROT (1943) a bien montré certaines différences existant entre les premiers composés antihistaminiques (comme le 929 F, le 1571 F) et le 2339 RP. La présence du 2339 RP dans l'organisme accroît les effets de l'adrénaline sur la pression artérielle du chien et sur la membrane nictitante du chat.

L'injection intraveineuse lente de 10 mgr. de 2339 RP par kgr. chez le chien rend une injection ultérieure d'adrénaline plus efficace. Des doses d'adrénaline 2 ou 3 fois plus faibles ont la même action au moins pendant un certain temps. En effet, 2 ou 3 heures après l'injection de l'antihistaminique, l'adrénaline possède la même action qu'avant l'injection de 2339 RP.

PARROT préconise donc l'association de 2339 RP et d'adrénaline, ce qui permettrait de réduire la dose de cette dernière substance.

7) *Etude de l'action sur les phénomènes anaphylactiques locaux.*

De toutes les recherches récentes, il apparaît indiscutablement que le 2339 RP s'oppose au choc anaphylactique.

Cependant, BOQUET (1943) a constaté que les réactions anaphylactiques, provoquées localement chez le cobaye par l'antigène correspondant déposé au niveau de la peau, ne sont pas influencées par cet antihistaminique.

On sait que la sensibilité anaphylactique du cobaye aux protéines étrangères se traduit, lors de l'injection intradermique de ces protéines, par le développement d'une papule, centrée dès la première heure par une tache rouge foncée. Une zone de nécrose peut le lendemain ou le surlendemain, succéder à cette papule.

La réaction est plus ou moins précoce, plus ou moins intense, congestive, voire hémorragique selon les sujets.

LEWIS et KROGH, PARROT (1942) attribuent cette réaction aux effets de substances du type de l'histamine qui seraient libérées localement sous l'action de l'antigène.

Cependant, BOQUET constate, au cours de recherches minutieuses, que les réactions locales apparaissent dans

le même délai et avec les mêmes caractères que les cobayes aient reçu ou non du 2339 RP. Ceci semble éliminer tout mécanisme histaminique à la base des réactions anaphylactiques locales.

Il existe donc sur ce point de sérieuses contradictions entre LEWIS et KROGH, PARROT d'une part, et BOQUET, ainsi que MENKIN (1936) d'autre part.

8) *Etude de l'action sur le choc anaphylactique du chien.*

Les antihistaminiques atténuent grandement, comme l'a montré HALPERN, le choc anaphylactique du chien.

Dans 60 % des cas (HALPERN 1942) le 2339 RP injecté prophylactiquement au chien, quelques minutes avant le déclenchement du choc permet de supprimer complètement ce dernier. Dans 40 %, la chute de la tension artérielle, révélatrice du choc se produit. Il semble que dans ces cas, la dose d'antihistaminique ait été insuffisante. De toute façon, phénomène capital, aucun des animaux traités préventivement par le 2339 RP ne succombe au choc.

Dans 6 essais, le 2339 RP, à la dose de 10 mgr. par kgr. a réalisé une protection complète contre le choc anaphylactique chez le chien.

Le choc peptonique du chien est très atténué par un traitement préventif par le 2325 RP. Tandis que sur 6 chiens témoins, 4 meurent en moins de 24 heures des effets du choc, aucun des 4 animaux traités prophylactiquement ne succomba par suite du choc.

DEUXIÈME PARTIE

MODE D'ACTION DES ANTIHISTAMINIQUES

Le mode d'action des corps antihistaminiques reste tout à fait mystérieux. Anne-Marie STAUB (1939) fait remarquer que, dans le choc histaminique du cobaye, la constriction bronchique à elle seule n'est pas fatale. En effet, la respiration artificielle permet la survie de cobayes choqués, si la dose d'histamine mise en œuvre ne dépasse pas une dose minima mortelle, mais la mort survient si elle dépasse 2 doses mortelles.

D'autre part, un spasmolytique la « Propavine » ou x phénylvalérianate de diéthylaminoéthanol, protège bien les bronches contre le choc histaminique, mais n'empêche pas la mort du cobaye.

Certaines N. phényléthylénediamines, plus actives sur le choc histaminique que les phénoxyéthylamines leur sont inférieures dans la protection du poumon (929 F. 1571 F).

Enfin, certaines N. phényléthylénediamines encore actives sur le choc histaminique de cobaye n'ont aucune action sur les bronches.

Anne-Marie STAUB se demande si, « puisque les bronches répondent, dans certains cas, à l'injection d'histamine, chez l'animal protégé et chez l'animal normal par une égale bronchoconstriction, la différence de comportement des deux animaux vis-à-vis du choc n'est pas en rapport avec une diminution de l'histamine libre du sang ».

Le même auteur a observé que les antihistaminiques ne favorisent pas la dégradation de l'histamine in vitro. L'addition au bain de Tyrode-Webster d'un antihistaminique empêche la contraction de l'intestin isolé de co-

baye de se produire quand on ajoute à ce bain de l'histamine.

Si on mélange d'abord les mêmes doses des deux substances et qu'on les ajoute simultanément au bain, l'intestin se contracte sous l'effet de l'histamine, mais moins fortement, il est vrai, que si l'histamine était seule. Si on place le mélange à l'étuve, la contraction intestinale persiste : l'histamine n'a pas subi de dégradation. Pour cela, l'organisme entier est nécessaire.

HALPERN a fait remarquer (1942) que nous n'avons aucune preuve que les antihistaminiques agissent en bloquant la libération d'histamine. Ce mécanisme d'action ne peut être retenu, en particulier, quand on injecte l'histamine en nature à l'animal, pas plus que lorsque les antihistaminiques sont administrés à titre curatif.

A.-M. STAUB, CHAMBON et MARTIN ont montré que les antihistaminiques n'influencent pas la dégradation de l'histamine par l'histaminase.

HALPERN admet à la suite de ses recherches « que les antihistaminiques modifient la réactivité des organes effecteurs de telle manière que l'histamine n'est plus capable d'exercer ses effets habituels ».

CHAUCHARD (1943) a observé que l'injection d'un quart de milligramme d'histamine par voie intrapéritonéale augmente les chronaxies nerveuses périphériques motrices et sensitives, de même que la chronaxie corticale. Suivant cet auteur, ces variations chronaximétriques seraient dûes à une action dépressive encéphalo-médullaire.

Par contre, l'injection de 1 cgr. 25 de 2339 RP diminue les chronaxies. D'autre part, l'application d'une solution d'histamine à 0,50 ‰ sur le sympathique cervical de lapin détermine une forte augmentation des chronaxies pouvant aller jusqu'au blocage de la conduction sur les fibres préganglionnaires.

Dans les mêmes conditions, le 2339 RP en solution

à 2,5 % diminue la chronaxie jusqu'au bloc. L'antagonisme des deux substances est parfait, comme le montrent également des applications successives ou simultanées faites au même point.

Sur les fibres post-ganglionnaires du lapin, l'antagonisme se retrouve, mais il est inversé. La chronaxie est diminuée par l'histamine, augmentée par le 2339 RP.

L'antagonisme des substances antihistaminiques et de l'histamine est donc bien réel, spécifique. Cet antagonisme dépend de certaines modifications métaboliques cellulaires dont est témoin la modification des chronaxies nerveuses; motrices, sensibles, sympathiques, pré et postganglionnaires.

LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE EN THÉRAPEUTIQUE

Depuis 2 ans environ, les applications cliniques des antihistaminiques de synthèse ont été nombreuses avec des résultats souvent très intéressants. Nous étudierons successivement les indications et les résultats dans les différents cas, la posologie et le mode d'emploi, enfin les incidents qu'il est parfois donné d'observer.

I. — INDICATIONS ET RÉSULTATS.

Parmi les diverses affections et les syndromes qui ont été soumis à la thérapeutique par les corps antihistaminiques, nous verrons successivement : la maladie sérique, l'urticaire, l'asthme, et ses équivalents, différents prurits et certaines dermatoses, certains états de choc, quelques formes de rhumatisme, certaines affections digestives, différents troubles mentaux.

a) — *Maladie sérique* : les résultats dans l'ensemble ont été excellents.

CÉLICE, PERRAULT et DUREL (1942) ont noté les bons effets du 2339 RP. Sous l'effet de ce corps, parfois dans la demi-heure qui suit son ingestion, l'éruption sérique s'atténue, elle n'est plus marquée que par un liseré érythémateux à la limite des papules ou même a complètement disparu. En tout cas, les éléments ne présentent plus le caractère ortié. La période de calme dure 2 heu-

res environ, puis l'éruption peut se reproduire, mais est de nouveau interrompue par une seconde prise du médicament.

Au cours du traitement, le prurit disparaît généralement le premier, puis l'éruption; celle-ci tend, pendant les 2 ou 3 premiers jours, à reparaître, mais atténuée, entre les prises de l'antihistaminique. L'œdème et les signes généraux disparaissent les derniers. Les arthralgies enfin, cèdent plus difficilement que les manifestations cutanées.

ANGLADE (1943) a traité par le 2339 RP des accidents anaphylactiques de la sérothérapie, chez l'enfant. Il a obtenu de très bons résultats, les symptômes s'améliorant plus rapidement qu'avec la thérapeutique classique. L'action préventive lui semble aussi bonne que l'effet curatif.

Pour MINET, WAREMBOURG, LINQUETTE et MICHON (1943), au contraire, le 2339 RP n'aurait aucune action préventive contre les accidents sériques, mais seulement un pouvoir curateur.

SÉDALLIAN, BERTAGE et PELLERAT (1942) ont rapporté de bons résultats dans 18 cas avec le 2339 RP et n'ont observé qu'un seul accident à type de choc.

LAMY enfin (1943) chez l'enfant a noté une nette amélioration des accidents sériques.

b) Urticaire : d'une façon générale, les résultats sont assez satisfaisants et se rapprochent de ceux observés dans les accidents sériques. Les cas les plus favorables sont les urticaires d'origine digestive.

CUILLERET (1942) a obtenu très rapidement la sédation d'une urticaire alimentaire par le 2339 RP.

ANGLADE a observé chez l'enfant de très bons résultats dans les manifestations cutanées de l'intolérance alimentaire.

GOUGEROT et COURTENAY (1942) ont rapporté l'ob-

servation d'un malade atteint de névralgie calmée par les injections intradermiques d'histamine à 1 p. 2.000 chez lequel survint une poussée urticarienne à larges placards localisés à la face et aux membres. L'effacement complet de l'éruption fut obtenu en 35 minutes par l'ingestion de 4 dragées d'antergan (2339 RP).

Mais il y a des cas résistants. DECOURT signale même un cas déclenché par le médicament, comme équivalent d'ailleurs d'un asthme amélioré par le 2339 RP.

L'œdème de QUINCKE semble le plus souvent amélioré (PERRAULT 1943). Nous pourrions rapprocher de ces cas l'observation suivante publiée par PARROT en 1942. Femme de 43 ans, atteinte depuis plusieurs mois de douleurs articulaires au niveau de la nuque et des hanches chez laquelle l'impotence fonctionnelle était presque absolue. Les radiographies montraient l'intégrité des articulations. Des poussées d'urticaire étaient, d'autre part, facilement provoquées par le froid, le contact de l'eau. Elles apparaissaient parfois spontanément à la faveur d'une recrudescence fébrile des arthralgies. Dès le deuxième jour de traitement par le 2339 RP, les douleurs disparaissaient complètement, l'intégrité fonctionnelle des hanches était aussitôt récupérée. Le résultat se maintenait depuis 3 mois au moment de la publication de l'observation.

c) Asthme et équivalents : dans l'asthme sec, CÉLICE, PERRAULT et DUREL (1942) ont eu de bons résultats avec le 2339 RP per os.

Les crises, atténuées, s'espacent ou même cessent complètement et ne se reproduisent plus. Dans le rhume des foins, les éternuements, la rhinorrhée sont arrêtés. Il y a parfois cependant des échecs, dûs souvent à une intolérance au médicament, les asthmatiques étant des malades fragiles. En cas d'asthme humide, l'amélioration est beaucoup moins nette.

DECOURT (1942) a tenté d'utiliser l'injection intraveineuse de 2339 RP dans 4 cas d'asthme. Il utilise une solution à 2,5 % en ampoules de 2 cc. En pleine crise d'asthme, il injecte 1 ou parfois 2 ampoules, soit 5 à 10 cgr. du produit. Il a pratiqué 15 injections et n'a observé aucun effet fâcheux. L'injection doit être faite lentement (au moins une minute). DECOURT rapporte l'observation d'une jeune fille de 21 ans, en état de crise d'asthme intense depuis 4 jours et qu'aucune thérapeutique (éphédrine, atropine, papavérine, morphine, gardénal sodique, évatmine, saignée) n'améliorait. Seule, la spasmalgine donnait un léger soulagement. Dans ce cas, la bradypnée était très marquée : 8 respirations à la minute, avec grands efforts inspiratoires et expiration prolongée. Le pouls battait à 114, la malade était cyanosée, un bruit de tempête était perçu dans toute la poitrine. L'injection intraveineuse lente de 5 cgr. de 2339 RP fit, en une minute, disparaître la dyspnée, 7 minutes après l'injection, le rythme respiratoire était normal, avec 18 mouvements par minute, le pouls à 75, le visage rose; l'angoisse avait disparu; le décubitus dorsal était possible. L'amélioration se maintint pendant 6 jours. Puis une nouvelle crise s'installa et devint rapidement aussi intense que la première. Une injection intraveineuse de 2339 RP amena alors un arrêt rapide et complet. La sédation dura quelques heures. Le jour suivant, une nouvelle injection fit céder tous les troubles pendant quelques heures, puis la crise d'asthme se reproduisit en même temps qu'apparaissait une urticaire.

Dans trois autres cas de crise d'asthme typique et très intense, l'injection intraveineuse de 2339 RP pratiquée à plusieurs reprises a amené une modification subjective nette, sans amélioration objective appréciable. En tout cas, cette amélioration n'a pas dépassé une demi-heure à une heure.

Par contre, le 2339 RP administré per os, en prises

fractionnées de 9 comprimés à 0 gr. 10 par exemple, en un jour, a fait cesser complètement et définitivement la crise d'asthme, dans un cas où l'injection intraveineuse était restée sans effet.

DECOURT conclut de ses observations que l'administration intraveineuse doit être complétée par l'ingestion per os, qui, seule, permet l'imprégnation durable de l'organisme.

« L'action préventive est très supérieure à l'action curative » (DECOURT).

L'inconstance des résultats thérapeutiques dans l'asthme s'explique par le fait que ce syndrome n'est pas toujours histaminique. Les formes liées à l'action des esters de la choline ne sont évidemment pas sensibles à la médication antihistaminique et relèvent de l'atropine.

GATÉ, THIERS, CUILLERET et PELLERAT (1942) ont guéri 4 cas de rhume des foins sur 8 cas traités avec le 2339 RP.

Dans l'asthme infantile, les résultats sont incomplets, insuffisants, assez peu encourageants en général, car des signes d'intolérance apparaissent rapidement. On peut cependant obtenir une légère atténuation des signes d'intolérance par l'ingestion simultanée de sucre suivant la technique préconisée par DECOURT.

HUREZ (1943) a traité par le 2339 RP, 39 enfants. Il a observé plusieurs échecs dans l'asthme et 2 bons résultats : un chez un enfant de 7 ans, l'autre chez un nourrisson de 8 mois qui reçu à 6 reprises une injection sous-cutanée de la solution à 2,5 %. Au sujet du traitement des équivalents de l'asthme DECOURT fait observer les faits suivants :

— les équivalents réagissent de la même façon que l'asthme lui-même. Il y a des différences d'action d'un sujet à l'autre, et parfois d'un jour à l'autre chez le

même malade; une différence nette entre l'action préventive et l'action curative sur la crise,

— la dose minima active paraît d'autant plus faible que l'affection est plus strictement de nature allergique.

— La durée d'action n'excède pas 2 à 4 heures.

— Dans le rhume des foins, les antihistaminiques ne provoquent pas, en arrêtant l'écoulement nasal, un œdème sous-muqueux du cavum comme en produisent les sympathomimétiques.

d) *Prurits et dermatoses diverses* : HUREZ (1943) a obtenu sur 11 cas de prurigo traités par le 2339 RP 9 améliorations dont 2 avec de très petites doses du médicament.

LEFRANC et ORTEGA (1943) ont considérablement amélioré un prurit sénile rebelle par l'administration de 0 gr. 80 de 2339 RP par jour.

L'école lyonnaise a largement utilisé les antihistaminiques de synthèse en dermatologie. GATÉ, GUILLERET et PELLERAT retiennent comme grandes indications de ces corps, en dehors de certaines urticaires (alimentation en particulier) et de l'œdème de QUINCKE : le prurigo infantile, les dermatites prurigineuses. Ils insistent sur l'action antiprurigineuse remarquable du 2339 RP d'où son indication dans les eczémas aigus, subaigus ou chroniques, les prurits essentiels localisés ou généralisés (névrodermites diffuses, prurits post-parasitaires), le prurit de la maladie de DÜHRING-BROCQ, du lichen plan, le zona à la phase de début ou d'état.

HUREZ, par contre, a noté chez l'enfant dans l'eczéma, 4 échecs et une seule fois l'atténuation du prurit.

e) *Chocs d'origines diverses* : certains états de choc consécutifs à un traumatisme, à une brûlure étendue, à une intervention chirurgicale pourraient peut-être

bénéficier de la thérapeutique antihistaminique. Les essais sont trop peu nombreux encore pour permettre de porter un jugement.

Il en est de même du syndrome malin au cours des maladies infectieuses.

f) Rhumatismes : ceux qui semblent justiciables des antihistaminiques sont ceux à la base desquels peut être notée une origine anaphylactique possible.

g) Certaines affections digestives : nous citerons en particulier les travaux de PARROT, DEBRAY et RICHET (1943) qui ont constaté que l'histaminémie peut atteindre au moment des poussées douloureuses des affections ulcératives du tube digestif des valeurs vingt fois supérieures à la normale. Le 2339 RP leur a permis de faire disparaître rapidement les signes fonctionnels de la poussée ulcéreuse.

De même FORESTIER (1942) a fait céder les crises douloureuses des hyperchlorhydriques en peu de temps et pour plusieurs semaines avec le 2339 RP.

DECOURT (1943) a obtenu par le traitement prolongé au moyen du 2325 RP et du 2339 RP de nettes améliorations dans la cholécystite chronique.

h) Psychoses : dernièrement, DAUMÉZON et CASSAN se basant sur la fréquente intrication de la psychose maniaco-dépressive avec un syndrome de sensibilisation anaphylactique, sur l'utilisation déjà tenté antérieurement des thérapeutiques désensibilisantes ont essayé le 2339 RP dans diverses manifestations de la psychose périodique. Ils ont obtenu des résultats intéressants, surtout si le traitement est appliqué dès l'extrême début et dans des formes à « fort potentiel récidivant ». Sans s'opposer à l'électro-choc, la thérapeutique antihistaminique peut avoir d'utiles indications. Comme le notent DAUMÉJON et CASSAN, l'électro-choc, s'il réduit le plus

souvent considérablement la durée des états maniaques. en multiplie, par contre, les récides. Le 2339 RP peut alors intervenir utilement.

Plusieurs observations montrent l'utilité du traitement. Il ne s'agit encore que d'essais limités, mais qui peuvent ouvrir la voie à une application plus large dans le domaine de la psychiatrie.

I. — INDICATIONS DIVERSES : MINET, WARENBURG et GRAUX ont vu dans 3 cas de sclérose pulmonaire, l'expectoration presque supprimée par le 2339 RP. On a proposé encore l'utilisation du 2339 RP dans d'assez nombreuses affections; engelures, œdèmes angio-neurotiques (FORESTIER et AUCLANC), embolie cérébrale, infarctus pulmonaires, œdème aigu du poumon, insuffisances cardiaques aiguës, dysménorrhées.

L'avenir montrera la valeur de la thérapeutique antihistaminique contre ces syndromes qui peuvent avoir comme lien commun au point de vue étiologique et pathogénique l'intervention d'un mécanisme histaminique.

II. — POSOLOGIE — MODE D'EMPLOI.

Les doses sont très variables comme pour tous les médicaments physiologiques.

a) *Posologie chez l'adulte* : PARROT (1942) CÉLICE, PERRAULT et DUREL (1942) recommandent une dose d'essai quotidienne de 0 g. 40 à 0 g. 80 répartie en plusieurs doses de 0 g. 10.

DECOURT, qui remarque l'extrême variabilité de la posologie avec le moment où le traitement est appliqué, note qu'il est possible de voir la dose active varier chez un même malade du simple au double ou au triple en l'espace de 24 heures. La dose moyenne qu'il préconise est de 0 g. 60 à 0 g. 80 par jour. Il peut être néces-

saire de recourir à des doses fortes : 1 g., 1 g. 5 par jour et même 2 g. D'autres fois, au contraire, l'action thérapeutique est atteinte avec des doses faibles : 0 g. 20 à 0 g. 40.

b) *Posologie chez l'enfant* : les doses varient suivant l'âge. GATÉ et ses élèves emploient 0 g. 30 à 0 g. 40 par 24 heures à 3 ans. A 9 ans, CUILLERET (1942) utilise 0 g. 60 par jour.

ANGLADE (1943) recommande la dose de 2 cg. 1/2 par kgr. et par jour, chez le nourrisson 0 g. 15 par jour sont en général suffisants.

c) *Fractionnement des doses* : le médicament n'est pas stocké dans l'organisme. Il s'élimine peu à peu. Dès que sa concentration dans les humeurs devient insuffisante, les anomalies, les troubles que l'antihistaminique avait fait rétrocéder, réapparaissent. Il est donc nécessaire de maintenir par des absorptions répétées un certain taux.

Pour des posologies moyennes, le médicament sera absorbé par 0 g. 20 à la fois. Dans quelques cas, il peut être nécessaire de n'administrer que 0 gr. 10 par prise. D'autres malades, au contraire, supportent sans trouble 0 g. 30 ou 0 g. 40 à la la fois.

d) *Horaire du traitement* : le 2339 RP doit être absorbé au milieu de repas, sans être croqué. Il ne faut jamais l'administrer à jeun, car il peut provoquer alors des brûlures gastriques.

e) *Durée d'action* : l'effet thérapeutique ne se produit que pendant le temps où le médicament se trouve en circulation dans l'organisme. Le début de l'action survient environ 1/4 heure à une heure après la prise du médicament. Celui-ci n'agit que pendant 3 à 4 heures, d'où la nécessité de répéter les prises comme nous l'avons vu.

f) *Durée du traitement* : PARROT pense que l'efficacité du médicament apparaît plus grande au début de chaque série de 4 jours. Il conseille donc d'interrompre le traitement 3 jours par semaine pour éviter l'accoutumance et profiter de cette plus grande activité de l'antihistaminique à la reprise du traitement.

Pour DECOURT, par contre, le traitement peut être continué très longtemps sans le moindre inconvénient. D'autre part, cet auteur n'a jamais observé d'accoutumance. Il lui semble, au contraire, que la posologie puisse être parfois progressivement réduite, au cours de cures prolongées.

g) *Voies d'introduction* : on peut utiliser suivant les cas : la voie buccale, la voie rectale, les injections intramusculaires et intraveineuses, la voie respiratoire.

1) Voie buccale : les comprimés dosés à 0 g. 05 de 2339 RP sont employés en thérapeutique infantile. Chez l'adulte, on utilise les comprimés de 0 g. 10.

Les prises sont faites en plusieurs fois comme nous l'avons vu, jamais à jeun, toujours au cours des repas. Les doses sont celles que nous avons indiquées.

2) Voie rectale : le procédé le plus commode consiste à utiliser des suppositoires renfermant 0 g. 20 de 2339 RP et dont on peut prescrire 2 à 3 dans les 24 heures.

3) Voies intramusculaire et intraveineuse : il convient d'éviter les injections hypodermiques. En règle, le 2339 RP sera administré par voie intramusculaire en employant la solution à 2,5 % contenue dans des ampoules de 2 cc. On peut injecter, si nécessaire, 2 à 8 ampoules par jour. Dans quelques cas, assez rares d'ailleurs on peut avoir recours à la voie intraveineuse en utilisant toujours la solution à 2,5 % dont on peut injecter 2 ou 3 ampoules de 2 cc. s'il le faut. La pratique

des injections intraveineuses de 2339 RP présente un inconvénient technique la sclérose rapide des veines (DECOURT).

CÉLICE, PERRAULT et DUREL préfèrent à l'injection intraveineuse, la perfusion veineuse lente.

Il semble, dans tous les cas, y avoir intérêt à associer aux injections la prise du médicament per os.

4) Voie respiratoire : on a utilisé des aérosols de 2339 RP. Ce procédé convient particulièrement au traitement de l'asthme (CÉLICE, PERRAULT et DUREL).

h) Effets généraux — Intolérance — Incidents : signalons la modification de couleur des urines et la tendance à l'oligurie par vaso-constriction rénale.

Le 2339 RP peut produire assez souvent des effets particuliers qu'il est possible de séparer des phénomènes d'intolérance. On peut noter, en particulier, une action hypnotique pouvant entraîner, dans ces cas accentués, une somnolence diurne. Quelquefois s'observe une légère diminution de l'appétit. Certains malades ressentent une impression de bien-être pendant le traitement.

— Des phénomènes d'intolérance peuvent, d'autre part, survenir : état nauséux ou même vomissements assez rarement ; plus fréquemment, vertiges légers, impression de mal de mer, de lourdeur de tête ou de tête vide. Des brûlures se voient quand le médicament est pris à jeun. L'ingestion de sucre, de miel, de glucose, de féculents les fait disparaître, ainsi d'ailleurs que les nausées, les vomissements et la « sensation de vide dans la tête » (DECOURT).

Le plus souvent ces troubles sont sans gravité et de peu de durée. Ils ne persistent que quelques heures au maximum.

D'autre part, ils ne se répètent souvent plus après

2 ou 3 jours de traitement, permettant même une augmentation de la dose.

Il est parfois cependant possible d'observer des incidents plus sérieux.

Chez l'enfant, ANGLADE (1943) recommande de surveiller les cas où la médication est poursuivie plus de 48 heures, car c'est le troisième jour, quand la dose totale ingérée atteint 2 à 3 gr. que se manifeste l'intolérance : vomissements, vertige, pâleur, lipothymie. Cet auteur a observé un cas de grande intolérance chez un enfant de 24 kgr. pour une dose totale de 3 gr. de 2339 RP, administrés à raison de 3 cg. par kg. et par jour. Les symptômes dramatiques furent calmés par une injection intramusculaire de 4 cg. de g^adénal. Les accidents durèrent 24 heures.

DECOURT, après une injection intraveineuse rapide de 2339 RP, a observé de l'angoisse et une tendance lipothymique suivie bientôt d'une sensation euphorique due à la sédation des signes fonctionnels de la crise d'asthme. Il a noté que les malades accusent, après l'injection, une sensation de chaleur en général dans la région abdominale; le pouls s'accélère, de 4 à 6 pulsations par minute, la tension artérielle augmente de 3 cm. de Hg pour la maxima et 2 cm. pour la minima.

DECOURT et GORIN ont observé chez une asthmatique traitée par le 2339 RP, une cloche fébrile à 39°5 le huitième jour, le lendemain une éruption généralisée morbilliforme et scarlatiniforme suivant les points, prenant le dixième jour un caractère prurigineux.

COSTE, BOYER et MORIN ont observé 3 cas d'intolérance retardée survenant vers le neuvième jour. Dans un cas existait une éruption cutanée, dans les deux autres, une poussée fébrile. Chez un autre malade, l'intolérance immédiate se manifesta par un crochet thermique.

Malgré tout, dans l'ensemble, les troubles sont rela-

tivement rares et bénins et ne doivent pas empêcher l'application du traitement surtout si on prend la précaution d'administrer toujours le médicament au milieu du repas ou d'accompagner son introduction de la prise d'eau sucrée.

CONCLUSIONS

Les recherches expérimentales inaugurées en 1937 par BOVET et Anne-Marie STAUB ont conduit à la préparation de substances antihistaminiques spécifiques. La plus récente d'entre elles est le 2339 RP; c'est de beaucoup la plus active.

Le mode d'action des antihistaminiques reste assez mystérieux. Ils s'opposent au choc histaminique; aux excitations provoquées par l'histamine sur les muscles lisses : intestin, estomac, bronche, utérus; au choc anaphylactique; au choc peptonique.

Cependant leur action ne peut être assimilée à celle des para-sympatholytiques et ne peut que partiellement être rattachée à une action spasmolytique.

La résistance à l'histamine sous l'effet d'un antihistaminique ne peut être rapportée à l'atténuation ou à la suppression du spasme que pour une part comme l'a montré A.-M. STAUB.

Ces substances sont actives tant préventivement que curativement.

La tolérance au 2339 RP est particulièrement bonne même chez le nourrisson, à condition de ne pas dépasser les doses per os ou en injections indiquées par les premiers techniciens qui employèrent ces médicaments.

Les incidents susceptibles de survenir au cours des traitements sont : la pâleur, des vertiges, des nausées, des vomissements, des lipothymies. Ils cessent rapide-

ment par l'ingestion de produits sucrés. On les évite en n'absorbant pas le médicament à jeun, mais au milieu des repas, en ne dépassant pas la dose utile, en ne prolongeant pas le traitement plus qu'il n'est nécessaire. De toute façon, ces quelques inconvénients paraissent peu importants.

A l'heure actuelle, les principales indications des antihistaminiques de synthèse sont : la maladie sérique, et les arthralgies, l'urticaire, l'asthme et ses équivalents, tous les accidents anaphylactiques, les prurits et diverses dermatoses. PARROT, DEBRAY et RICHET ont eu avec eux d'heureux résultats dans les crises gastriques ulcéreuses; FORESTIER les utilise en cas d'hyperchlorhydrie; DECOURT dans la cholécystite chronique; MINET, WARENBURG et GRAUX contre l'expectoration des scléroses pulmonaires; DAUMÉZON et CASSAN enfin en font une application en psychiatrie avec succès contre la psychose maniaco-dépressive.

D'autres indications semblent possibles. L'avenir montrera avec plus de précision la valeur réelle de ces substances antihistaminiques qui apportent à la thérapeutique de diverses affections un appoint déjà remarquable.

Vu, le Doyen :
BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :
HARVIER

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- AMSLER et CADY. — Premiers résultats thérapeutiques dus à un antihistaminique de synthèse dans l'asthme et divers syndromes dermatologiques. (*Concours médical*, p. 329-330, 1943).
- ANGLADE. — Le 2339 RP (Antergan) en thérapeutique infantile. (*Soc. de Pédiatrie*, déc. 1943).
- BERNHEIM. — Relation between the action of histamin, atropin, adrenalin, and heavy metals on the intestine. (*Jal Pharm. exp. therap.*, XLII, p. 441, 1931).
- BEST. — The disappearance of the histamin from autolysing lung tissue. (*Jal of Phys.*, 67, p. 256, 1929).
- BOQUET. — Substances antihistaminiques et réactions tuberculiniques. (*Ann. Institut Pasteur*, p. 55, 8, 1943).
- Action du 2339 RP, substance antagoniste de l'histamine sur la réaction cutanée anaphylactique du cobaye. (*C. R. de Soc. de Biologie*, p. 266, 1943).
- BOVET (D.) et STAUB (Anne-Marie). — *C. R. de la Soc. de Biologie*, p. 547, 1937.
- BRETON. — Cutiréactions à la tuberculine sur papules intradermiques de 2339 RP, antihistaminique de synthèse. (*C. R. de Soc. de Biologie*, 137, p. 254, 1943).
- CAPUANI. — L'histaminémie dans l'asthme bronchique. (*La Riforma Medica*, t. 55, n° 42, 21 oct. 1939).
- CELICE, PERRAULT et DUREL. — L'utilisation clinique du 2339 RP (antergan) : une chimiothérapie antihistaminique active. (*Paris Médical*, p. 362, 1942).

CELICE et DUREL. — Eruptions sériques et antihistaminiques de synthèse. (*Ann. de dermat. et syphil.*, p. 370, 1942).

CHAMBON, LAVAUD et MARTIN. — Etude de la libération d'histamine au cours du choc anaphylactique expérimental. (*C. R. de Soc. de Biol.*, p. 469, 1943).

CHAMBON et LAVAUD. — L'histaminémie chez les galeux. (*C. R. de Soc. de Biol.*, p. 798, 1942).

— L'histaminémie au cours du choc opératoire. (*C. R. de Soc. de Biol.*, p. 797, 1942).

— L'histaminémie au cours du choc peptonique. (*C. R. de Soc. de Biologie*, p. 471, 1943).

CHAMBON, JOURDAN et MARTIN. — Sur la teneur du sang en histamine au cours du choc traumatique expérimental chez le chien chloralosé. (*C. R. Soc. Biol.*, p. 482, 1943).

CHAUCHARD (B. et P.). — Les effets opposés de l'histamine et d'un antihistaminique de synthèse (2339 RP) sur l'excitabilité nerveuse. (*C. R. Soc. Biol.*, p. 708, 1943).

CHIRAY, JUSTIN-BESANÇON et MASCHAS. — Effets de l'injection intraveineuse de sérum albumine sur le choc histaminique. (*C. R. Soc. Biol.*, p. 362, 1943).

COSTE, BOYER et MORIN. — Intolérance à l'Antergan (2339 RP). (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 nov. 1943).

CUILLERET. — Premiers résultats cliniques obtenus en dermatologie avec les composés antihistaminiques synthétiques (2325 RP et 2339 RP). (*Bull. Institut Pasteur*, p. 64, 1943).

DALE. — The anaphylactic reaction of plain muscles in the guinea-pig. (*Jal of Pharm. exp. therap.*, 4, p. 167, 1913).

DALE, BAUER et RICHARDS. — Some factors in the control of the circulation. *Lancet* 216, p. 1179, 1929).

DALE et LAIDLAW. — The physiological action of the β Imidazolethylamine. (*Jal of Phys.*, 41, p. 318, 1910-1911).

DALY et SCHILD. — Inactivation by histaminase preparations of the histaminlike substance recovered from lungs during anaphylactic shock. (*Jal of Physiol.*, 83, 3, 1934-1935).

DAUMEZON (G.) et CASSAN. — Essai de thérapeutique abortive d'ac-

cès maniaco-dépressifs par le 2339 RP. (*Ann. Médico-Psychol.*, déc. 1943, p. 432-435).

DECOURT. — Action de bases antagonistes de l'histamine sur quelques maladies liées à l'hypersensibilité. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 juin 1942).

— Emploi du 2339 RP en intraveineuse dans le traitement de la crise d'asthme. (*Bull. de Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1942, p. 357).

— Effets des traitements prolongés par les antagonistes de l'histamine. (*Presse médicale*, p. 501, 1943).

— A propos des troubles provoqués par les antagonistes de l'histamine. Action du sucre dans un cas d'absorption massive d'antergan. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, p. 57).

— Traitement des équivalents de l'asthme par des antagonistes de l'histamine (2325 RP et 2339 RP). (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, p. 3-4).

DECOURT et GORIN. — Erythème du neuvième jour chez une asthmatique traitée par un antihistaminique de synthèse. (*Soc. Méd. Hôp.*, 3 nov. 1943).

EMMELIN, KAHLSON et LINDSTROM. — The liberation of histamin from the skin during anaphylactic reaction in the guinea-pig. (*Acta Physiol. Scand.*, 2, p. 78-82, 1941).

EMMELIN. — Antagonism between bileacids and substances stimulating smooth muscles, especially histamin. (*Acta physiol. Scand.*, 5, 372, 1943).

FISCHER. — Le rôle de l'histamine dans la diathèse neuro-arthritique. Les antagonistes de l'histamine. (*Concours Médical*, p. 245-247, 1943).

FORESTIER et AUBLANC. — Les antihistaminiques dans les affections rhumatismales et les états hyperchlorhydriques. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, p. 98, 1943).

FOSHAY et HAGEBUSCH. — L'histamine dans le traitement de la maladie sérique. (*The Jal of the American Med. associat.*, 10 juin 1939).

GATE, GUILLERET, PEJLERAT. — Indications thérapeutiques des anti-

- histaminiques de synthèse en dermatologie. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 14-12-1943).
- GATE, PELLERAT, BADEL et Mlle MURAT. — L'histamine en dermatologie. (*Soc. Méd. des Hôp. Lyon*, 14-12-1943).
- GOUGEROT et COURTENAY. — Action rapide de l'antihistaminique 2339 RP. dans une urticaire diffuse. (*Soc. Franc. de dermato-syphil.*, octobre 1942).
- GUTHARD, ROCHE et MOINECOURT. — Histaminémie, antihistaminiques de synthèse et ulcères gastro-duodénaux. (*Presse Méd.*, p. 517, 1943).
- GUILLOT et ONG SIAM GWAN. — Action inhibitrice de diverses substances capillaro-actives sur l'intestin isolé de cobaye, vis-à-vis de l'acétylcholine et de l'histamine. (*CR. de Soc. Biol.*, p. 318, 1937).
- HALPERN. — Etude expérimentale des antihistaminiques de synthèse. Essai de chimiothérapie des états allergiques. (*Jal de Méd. de Lyon*, p. 409, 1942).
- HALPERN. — Les antihistaminiques de synthèse. (*Int. Tijds voor pharm. en ther.*, p. 332-408, 1942).
- HALPERN. — Action du chlorhydrate d'histidine sur les organes à muscles lisses. Antagonisme avec l'histamine. (*CR. Soc. Biol.*, p. 509, 1939).
- HAAS. — Über die Beeinflussung des Histamingehalts der Haut durch Reizstoffe. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 656-663, 1942).
- HAAS. — Über die Beeinflussung des Histamingehalts der Haut durch Reizstoffe. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 637-641, 1942).
- HANKE et KOESSLER. — Studies on protigenous amines. (*J. of Biol. chem.* 59, p. 879, 1924).
- HUREZ. — Le 2339 RP. en thérapeutique infantile. (*Soc. Pédiatrie*, Déc. 1943).
- JOURDAN et CHANTONNET. — La médication antihistaminique dans le choc traumatique expérimental. (*CR. Soc. Biol.*, p. 559, 1943).

- KARADY. — Uber experimentelle Tieruntersuchungen zur Frage der Histamin Tachyphylaxie und Histaminresistenz. (*Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* 98, p. 13-17, 1936).
- LAMY. — Le 2339 RP. en thérapeutique infantile. (*Soc. Pédiatrie*, déc. 1943).
- LEE et KIM. — The relation between histamin and atropin on gastric secretion. J. Sever. (*Union Méd.* coll. 3 p. 74, 1937).
- LEFRANC et ORTEGA. — Guérison d'un prurit sénile par une médication antihistaminique de synthèse. (*Soc. méd. hôp. libres*, mars 1943).
- MANWARING. — The Physiological mechanism of anaphylactic shock. A preliminary communication. (*Bull. John Hopkin's Hosp.* 21 p. 275, 1910 et *J. of. Imm.* p. 575, 1925).
- MAREAU. — Le pouvoir histaminolytique du sang empêche l'accroissement de l'histaminémie. (*CR soc. biol.* 130, p. 573, 1939).
- MINET, WAREMBOURG et GRAUX. — Action d'un antihistaminique de synthèse. (*Echo méd. du Nord*, p. 219 et 281, 1943).
- MINET, WAREMBOURG, LINQUETTE et MACHON. — Action d'un antihistaminique de synthèse sur les diverses manifestations de la réaction sérique. (*Soc. Méd. du Nord*, 28 mai 1943).
- MOREL, ARLOING, JOSSEFAND et HALPERN. — Action des substances antihistaminiques de synthèse sur certaines variétés d'œdèmes néoplasiques. (*Soc. de Chimie Biol.*, réunion du 30-5-1942, Clermont-Ferrand).
- MOURIQUAND. — Premiers résultats cliniques obtenus en dermatologie avec les composés antihistaminiques synthétiques. (*Lyon Méd.*, p. 427-434, 1942).
- PARROT. — Thèse, Paris 1938.
- PARROT, DEBRAY et RICHEL. — Sur le mécanisme de l'ulcère gastrique expérimental produit par cinchophène. Elévation de l'histamine sanguine. (*CR. Soc. Biol.*, p. 729, 1943).
- PARROT et LEFEVRE. — Sur un type général de réaction cutanée distincte de la réaction histaminique. (*C.R. Soc. Biol.*, p. 756, 1943).
- PARROT. — Les modifications apportées par un antagoniste de

- l'histamine (2339 RP.) à la réaction vasculaire locale de la peau. (*C.R. Soc. Biol.*, p. 715, 1942).
- PARROT et LEFEVRE. — Analyse de la triple réaction cutanée ou moyen d'un antagoniste de l'histamine. (*C.R. Soc. Biol.*, p. 316, 1943).
- PARROT et RICHET. — Elévation de l'histaminémie au cours de la tuberculose excudative. (*C.R. Soc. Biol.*, p. 380, 1943).
- PARROT. — Syndromes histaminiques et antagonistes de l'histamine (*Presse Méd.*, p. 771, 1942).
- PARROT. — Sur le mode d'action des antagonistes de l'histamine. Action du chlorhydrate de la N. diméthylaminoéthyl N. benzylaniline (2339 RP.) sur les effets de l'adrénaline. (*C. R. Biol.*, p. 382, 1943).
- PARROT, DEBRAY et G. RICHET. — Valeur élevée de l'histamine sanguine chez les malades atteints d'ulcère gastro-duodéal. Amélioration des signes fonctionnels par un antagoniste de l'histamine. (*Bull. de Soc. Méd. Hôp. Paris*, P. 61, 63, 1943).
- PAL. — Über die Wirkung des Kaffeins auf die Bronchien und die Atmung Deutsche Med. (*Wochenschrift*, p. 1774, 1912).
- PASTEUR-VALLERY RADOT, MAURIC et HOLTZER. — Contribution à l'étude de l'action de la thymoxyéthyl-diéthylamine (929 F.) sur le choc istaminique et anaphylactique du lapin. (*C.R. Soc. Biol.*, p. 295, 1943).
- PERRAULT. — Chimiothérapie antihistaminique de synthèse par le 2339 RP. Posologie. Mode d'emploi. Indications. Résultats. (*L'Hôpital*, p. 47-50, 1943).
- PERRAULT. — Chimiothérapie antihistaminique de synthèse par le 2339 RP. Considérations générales. (*Année médicale pratique*, 1943, p. 58-62).
- PERRAULT. — Chimiothérapie antihistaminique de synthèse par le 2339 RP. Posologie et mode d'emploi. (*Année médicale pratique*, 1943, p. 62-64).
- PERRAULT. .. Chimiothérapie antihistaminique de synthèse par le

- 2339 RP. Indications et résultats. (*Année médicale pratique*, 1943, p. 64-66).
- PRADAT. — L'utilisation clinique du 2339 RP. (antergan). Médicament antihistaminique de synthèse. (*Thèse*, Strasbourg, 1943).
- PRUVOST et BRINCOURT. — Traitement de l'asthme par des antihistaminiques de synthèse. (*Année médicale pratique*, 1943).
- RESCHAD. — Inaktivierung von Histamin durch Kohlensäure. (*Arch. f. exp. Path. u. pharm.* 188, p. 247, 1938).
- ROQUES, DE BRUN et BOLLINELLI. — Premiers résultats obtenus dans les états allergiques par les antihistaminiques de synthèse (2339 RP.). (*Soc. Méd. Toulouse*, janvier 1943).
- ROSENTHAL et BROWN. — Thymoxyéthyl-diéthylaminé as antagonist of histamin. (*J. Imm.*, 1940).
- ROUSSET, RACOUCHOT et LENEMAN. — Disparition dans certains cas de l'intradermoréaction au sérum de cheval après ingestion préalable de 2339 RP. (*Soc. Franc. de derm. et syph. de Lyon*, 19 juin 1942).
- SCHMIDT et STAHELIN. — Histaminenpfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen (*Zeitschr. f. Imm.forsch.* 60 p. 222, 1929).
- SEDALLIAN, PELLERAT et BERTAYE. — Emploi du 2339 RP. dans le traitement curatif des accidents sériques. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, nov. 1942).
- SOLLMANN et PILCHER. — Endermic reactions. (*J. of. pharm. exp. therm.*, p. 309, 1917).
- SPINELLI. — Démonstration de la mise en liberté d'une substance, du type de l'histamine, du poumon isolé de cobaye au choc anaphylactique. (*Soc. int. di mier Boll. del. Ital.* 4, p. 257, 1932).
- STAUB (A.-M.). — Recherches sur quelques bases synthétiques antagonistes de l'histamine (*Ann. inst. Pasteur* 63 p. 400-436, p. 485, 1939).
- SUGIMOTO. — Pharmakologische Untersuchungen am über bebenden

- Meerschwinchenuterus. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, p. 27, 1913).
- SZAKALL. — Über die antagonistische Wirkung von Cardiazol and Histamin auf die Armung des Meerschweinchenuterus. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 148, p. 218, 1930).
- THIERS. — Les composés de synthèse à pouvoir antihistaminique dans le traitement des états allergiques. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 407-409, 1942).
- THIERS, VACHON, CUILLERET, GALLET et DECHAVANNE. — Action des substances antihistaminiques de synthèse (2325 RP.) dans les syndromes allergiques. (*Soc. Méd. hôp. Lyon*, p. 58, 1943).
- UNGAR, PARROT et BOVET. — Inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye par quelques substances sympathicométriques et sympathicolytiques. (*C.R. Soc. Biol.*, p. 45, 1937).
- UNGAR, PARROT et LEVILLAIN. — Action inhibitrice de l'acide ascorbique sur le choc anaphylactique des organes isolés. (*C.R. Soc. Biol.*, p. 1015, 1937).
- UNGAR. — *Thèse de Paris*, 1939.

